

Aus der Abteilung für Thoraxchirurgie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Leitung: Prof. Dr. med. Rudolf A. Hatz

---

# **Überleben und Prognosefaktoren von Patienten nach Resektion pulmonaler Weichteilsarkom-Metastasen**

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Solon Antoniades**

aus München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Hauke Winter
Mitberichterstatter:	PD Dr. Thomas Düll
	Prof. Dr. Hans Roland Dürr
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Georgios Meimarakis
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	05.07.2018

Widmung

Meiner Frau und Kindern



# INHALT

1	Einleitung und Fragestellung .....	3
1.1	Definition und Einteilung der Weichteilsarkome.....	3
1.2	Epidemiologie der Weichteilsarkome .....	3
1.3	Histopathologisches Grading / Stadieneinteilung der Weichteilsarkome	5
1.4	Diagnose und Therapie der Weichteilsarkome .....	7
1.5	Geschichte der Lungenmetastasenresektion.....	8
1.6	Pulmonale Metastasen bei Weichteilsarkomen und deren Therapie .....	8
1.7	Lymphknotendisektion.....	9
1.8	Fragestellung und Zielsetzung .....	11
2	Methoden und Techniken .....	12
2.1	Datenerhebung und Einschlusskriterien .....	12
2.2	Statistik.....	13
2.3	Technik der Lungenmetastasenresektion .....	13
3	Ergebnisse.....	15
3.1	Merkmale des Kollektivs .....	15
3.2	Komplikationen nach systematischer Lymphknotendisektion .....	19
3.3	Ergebnisse der univariaten Analyse .....	20
3.4	Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	29
4	Diskussion .....	30
4.1	Überleben und Prognosefaktoren .....	30
4.2	Systematische Lymphknoten-Dissektion .....	31
4.3	Operation bei Lungenmetastasen-Rezidiv .....	33
4.4	Stellenwert der Thorakoskopie.....	33
5	Schlussfolgerung .....	35
6	Anhang .....	36
6.1	Danksagung .....	36
6.2	Eidesstattliche Versicherung.....	37

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AF .....	Aggressive Fibromatose
AJCC.....	American Joint Committee on Cancer
CT .....	Computertomographie
FDG .....	Fluordesoxyglucose
GIST.....	Gastrointestinale Stromatumore
JÜR.....	Jahresüberlebensrate
KFI .....	Krankheitsfreies Intervall
KI.....	Konfidenzintervall
LM .....	Lungenmetastase(n)
LMR .....	Lungenmetastasenresektion(en)
LK.....	Lymphknoten
MFH .....	malignes fibröses Histiozytom
MRT .....	Magnetresonanztomographie
NOS .....	not other specified
PET .....	Positronen-Emissions-Tomographie
PT .....	Primärtumor
T/M/J .....	Tage/Monate/Jahre
TRM .....	Tumorregister München
TZM.....	Tumorzentrum München
TVZ .....	Tumorverdopplungszeit
UICC .....	Union for International Cancer Control
ÜL .....	Überleben
VATS.....	Video assistierte thorakoskopische Resektion
WHO .....	World Health Organization
WTS .....	Weichteilsarkom(e)

# **1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG**

## **1.1 Definition und Einteilung der Weichteilsarkome**

Weichteilsarkome (WTS) sind eine äußerst heterogene Gruppe maligner Tumoren des Weichgewebes. Die Begriffe Weichteilsarkome, Weichgewebssarkome, maligne Weichteiltumore und maligne mesodermale Tumore werden in der Literatur synonym verwendet. Die Einteilung der Weichteilsarkome erfolgt nach der morphologischen und immunhistochemischen Differenzierung ihrer Zellen, unabhängig von der tatsächlichen histogenetischen Abstammung.<sup>1</sup>

## **1.2 Epidemiologie der Weichteilsarkome**

Weichteilsarkome kommen in jedem Lebensalter vor, der Altersgipfel liegt im sechsten Dezennium.<sup>2</sup> Männer sind häufiger betroffen als Frauen mit einem Verhältnis von 1,5:1.<sup>3</sup> Die jährliche altersbereinigte Inzidenz liegt bei ungefähr 3:100.000. In der Allgemeinbevölkerung machen Weichteilsarkome etwa 0,7% aller malignen Tumore aus.<sup>4</sup> Bei Kindern und Jugendlichen stellen WTS mit etwa 6,6% aller malignen Tumore die fünft häufigste Tumorentität nach Leukämien, Hirntumoren, Lymphomen und Tumoren des sympathischen Nervensystems.<sup>5</sup> Am häufigsten kommen Weichteilsarkome mit ca. 60% im Bereich der Extremitäten vor, gefolgt von Retroperitoneal- und Peritonealraum. Hierzu zählen auch gastrointestinale Stromatumore (GIST, 20-35%), und Sarkome des Körperstamms und der Kopf-Hals-Region (15-20%).<sup>6</sup> Ducimetiere et al. vermuten dass die Inzidenz der Sarkome zu niedrig eingeschätzt wird aufgrund häufiger Verwechslung mit Karzinomen und gutartigen Tumoren.<sup>7</sup>

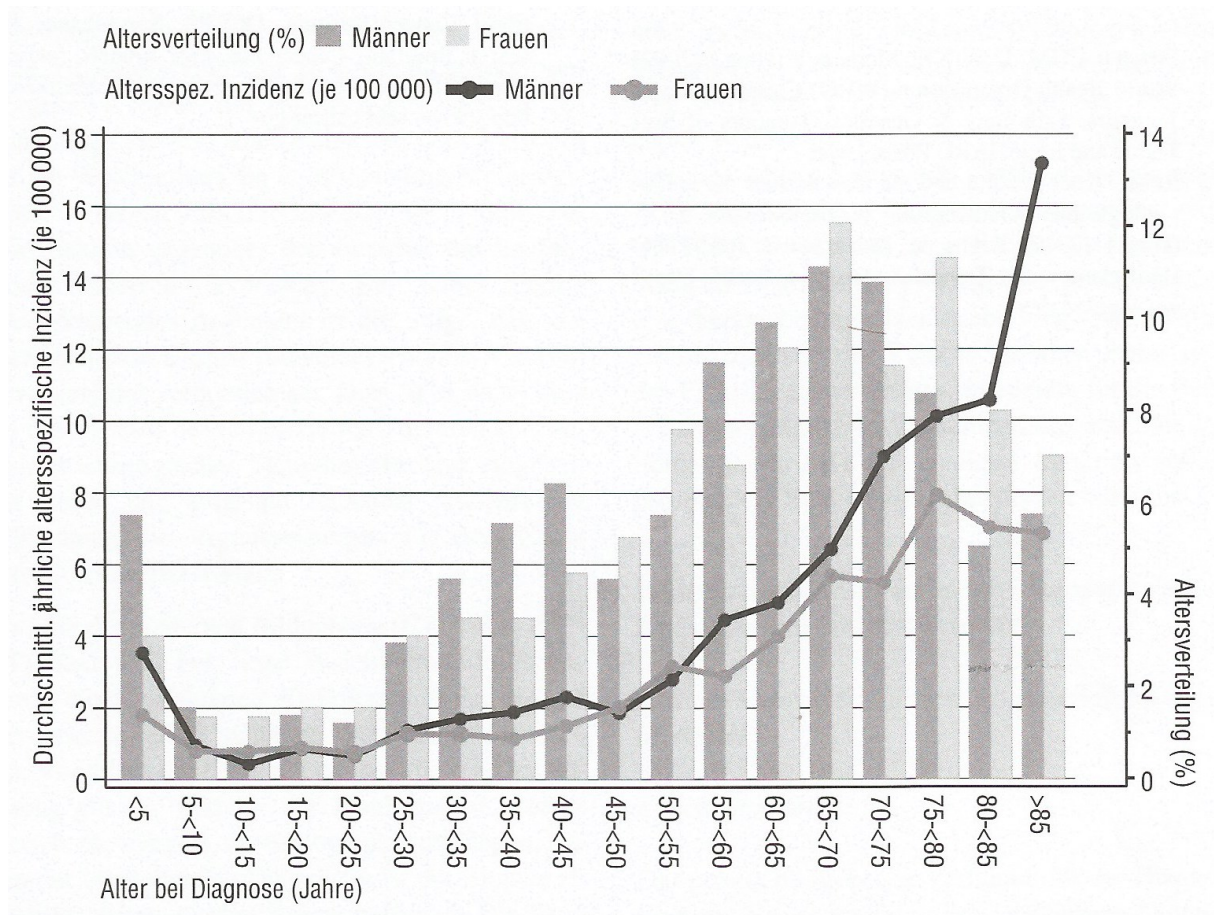
Häufigste Weichteilsarkome bei Kindern und Jugendlichen sind Rhabdomyosarkome und Synovialsarkome.<sup>6</sup> Die häufigsten Weichteilsarkome im Erwachsenenalter sind Leiomyosarkome, pleomorphe Sarkome/NOS und Liposarkome, gefolgt von Synovialsarkomen, GIST und malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) wie in Tabelle 1 aufgeführt. In Abbildung 1 ist die Inzidenz der Weichteilsarkome in den verschiedenen Altersgruppen dargestellt.

**Tabelle 1: Relative Häufigkeiten des Auftretens nach histologischem Subtyp<sup>6</sup>**

Histologischer Subtyp	Relative Häufigkeit
Leiomyosarkom	15-25%
Pleomorphe Sarkome / NOS (früher MFH)	15-25%
Liposarkom	10-15%
Synovialsarkom	6-10%
GIST	3-5%
Maligne Periphere Nervenscheiden Tumoren (MPNST)	3-5%
Fibrosarkom	2-3%
Angiosarkom	2-3%
Rhabdomyosarkom	ca. 2%
Endometriales Stromasarkom	2-3%
Epitheloidsarkom	ca. 1%
Klarzellsarkom	ca. 1%
Alveoläre WTS	ca. 1%
Solitärer fibröser Tumor	ca. 1%
Desmoide / Aggressive Fibromatose (AF)	<1%
Dermatofibrosarcoma protuberans	<1%



**Abbildung 1: Bösartige Neubildungen des Binde- und Weichteilgewebes. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Patienten mit Weichgewebesarkomen aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2008 nach den Daten des Tumorregisters München (n=1088, Männer: 575, Frauen:513) <sup>1</sup>**



Aus dem MANUAL Knochentumore und Weichteilsarkome des Tumorzentrums München

### 1.3 Histopathologisches Grading / Stadieneinteilung der Weichteilsarkome

Der Differenzierungsgrad (Grading) der WTS ist für die Therapieplanung und Prognose von größerer Bedeutung als die histologische Klassifikation. Das Grading wird von folgenden Parametern bestimmt: Zellreichtum, Zellpleomorphie oder

Zellanaplasie, mitotische Aktivität, Ausmaß der Nekrosen, expansives oder infiltratives Wachstum <sup>2</sup>.

In Europa wird meist das von Coindre et al. entwickelte 3-stufiges Klassifikationsschema der ‚French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group‘ (FNCLCC) verwendet.<sup>1,6</sup> Eine weitere anerkannte Klassifikation für Weichteilsarkome ist das 4-stufige Grading System der UICC. Sowohl die Einteilung der FNCLCC, als auch die UICC Einteilung sehen eine Unterteilung der Tumore in unterschiedliche Differenzierungsstufen vor (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Histopathologische Grading Systeme <sup>6</sup>**

	Dreistufiges Gradingssystem (FNCLCC)	Vierstufiges Gradingssystem (UICC)
Low Grade	Grad 1 (gut differenziert)	Grad 1 (gut differenziert)
		Grad 2 (mäßig differenziert)
High Grade	Grad 2 (mäßig differenziert)	Grad 3 (schlecht differenziert)
	Grad 3 (schlecht differenziert)	Grad 4 (undifferenziert)

Für die Prognose sind neben dem histopathologischen Differenzierungsgrad (Grading) die Tumorgöße und die Tumorlokalisation (oberflächliche vs. tiefsitzende Tumoren) entscheidend; diese drei Prognosefaktoren bilden die Grundlage der Stadieneinteilung der UICC/AJCC (Tabelle 3) .<sup>6</sup>

**Tabelle 3: Stadieneinteilung maligner WTS (UICC/AJCC 2010) <sup>1</sup>**

Stadium	T	N	M	Graduierung
Stadium IA	T1a/b	N0	M0	niedrig maligne
Stadium IB	T2a/b	N0	M0	niedrig maligne
Stadium IIA	T1a/b	N0	M0	hoch maligne
Stadium IIB	T2a	N0	M0	hoch maligne
Stadium III	T2b	N0	M0	hoch maligne
	T2b	N1	M0	hoch maligne
	jedes T	N1	M0	jedes G
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	jedes G

## 1.4 Diagnose und Therapie der Weichteilsarkome

Weichteilsarkome werden in den meisten Fällen in einem fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Von Bannasch et al. wurde für Patienten mit einem Weichteilsarkom der unteren Extremitäten ein Algorithmus konzipiert, um Verzögerungen in der Diagnostik und Behandlung zu vermeiden. Zur Diagnose wird bei Tumoren die einen Durchmesser von weniger als 5 cm haben die Exzisionsbiopsie, bei einer Tumorgöße von mehr als 5 cm eine Inzisionsbiopsie zur histologischen Sicherung durch den späteren Operateur angestrebt. Ein MRT sollte zum Staging durchgeführt werden um das Ausmaß des Tumors und eine mögliche Infiltration in benachbarte Strukturen beurteilen zu können.<sup>8</sup> Das FDG-PET sollte nicht standardmäßig bei der Diagnose von WTS eingesetzt werden.<sup>9</sup> Weichteilsarkome sind mit wenigen Ausnahmen wenig sensitiv gegenüber einer Chemotherapie. Es zeigte sich zwar eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls (KFI) nach Einsatz einer Chemotherapie, es gibt jedoch wenig Evidenz bezüglich der Verlängerung des Überlebens.<sup>10</sup> Der Goldstandard der Behandlung von Weichteilsarkomen ist die vollständige operative Resektion des Primärherdes (R0) gefolgt von einer adjuvanten Strahlentherapie.<sup>11</sup> Die Dosis der Bestrahlung richtet sich nach der Radikalität des Eingriffes, der Lage des Tumors,

dem Ansprechen auf die Chemotherapie und dem Alter des Patienten.<sup>3</sup> Von Brennan et al. wurde die Wirkung einer adjuvanten Brachytherapie in einer großen prospektiven Studie mit über 1600 Patienten im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center untersucht. Dabei zeigte sich eine Abnahme der lokalen Rezidivrate ohne Einfluss auf das Überleben.<sup>12</sup> Auf eine Chemotherapie sprechen besonders gut kindliche Rhabdomyosarkome an.<sup>13</sup> Trotz intensiver, multimodaler Therapie entwickeln mehr als 50% der Patienten Lokalrezidive oder Fernmetastasen, an deren Folgen die Patienten versterben.<sup>14</sup>

## **1.5 Geschichte der Lungenmetastasenresektion**

Die erste Lungenmetastasenresektion wurde 1882 durchgeführt. Josef Weinlechner entdeckte und entfernte 2 Lungenmetastasen bei einem Patienten mit einem Sarkom der Thoraxwand. Dieser Patient starb einen Tag nach der Operation an einem Schock.<sup>15</sup> Ein Langzeitüberleben nach Durchführung einer Lungenmetastasenresektion wurde erstmals 1939 von Barney und Churchill nach einer Lobektomie bei pulmonalen Metastasen eines Nierenzellkarzinoms beschrieben.<sup>16</sup> Thomford et al. veröffentlichten 1965 zum ersten Mal Ergebnisse eines größeren Kollektivs. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei 205 Patienten 30,3%.<sup>16</sup> In den nächsten Jahren wurden Lungenmetastasenresektionen selten und ausschließlich bei Patienten mit einzelnen Metastasen oder langem krankheitsfreiem Intervall durchgeführt. Erst in den letzten 35 Jahre wurden Lungenmetastasen auch bei größerer Anzahl oder bilateralem Auftreten chirurgisch entfernt.<sup>17</sup>

## **1.6 Pulmonale Metastasen bei Weichteilsarkomen und deren Therapie**

Die Lunge ist häufig aufgrund ihres ausgedehnten Blut- und Lymphgefäßsystems ein Zielorgan für eine Metastasierung.<sup>18</sup> Bei ca. 20 % der WTS-Patienten lassen sich bei Diagnosestellung des Weichteilsarkoms Fernmetastasen identifizieren. Bis 50% der Patienten mit einem Weichteilsarkom werden im Verlauf der Erkrankung Lungenmetastasen entwickeln.<sup>19</sup> Die Prognose dieser Patienten konnte in den letzten 20 Jahren trotz systematischer Entwicklung der Chemotherapie nicht wesentlich verbessert werden. Die 5-Jahre-Überlebensrate beträgt zur Zeit 20-30%.<sup>13</sup>

Die Resektion der Lungenmetastasen (LM) scheint zurzeit die einzige Therapie mit kurativem Ansatz bei Patienten mit pulmonal metastasiertem WTS zu sein. Allgemeine Voraussetzungen für eine Lungenmetastasenresektion (LMR) sind:

- 1) es besteht eine funktionelle Operabilität des Patienten,
- 2) der Primärtumor ist komplett entfernt,
- 3) es sind keine weiteren extrathorakalen Metastasen vorhanden. Wenn diese vorhanden sind dann sollten sie auch einer operativen Entfernung zugänglich sein
- 4) die pulmonale Metastasen können technisch vollständig operativ entfernt werden.<sup>16,20</sup>

Die Lungenmetastasenresektion ist mit einer niedrigen Morbidität und Mortalität verbunden.<sup>17,21,22</sup> Das konnte im Rahmen einer großen retrospektiven Studie der ‚International Registry of Lung Metastases‘ gezeigt werden, die das Überleben von 5206 Patienten nach Resektion von Lungenmetastasen von unterschiedlichen Primärtumoren untersuchte. Die perioperative Mortalität lag in dieser Studie bei 1%, das 5 Jahres Überleben der Patienten nach kompletter Metastektomie bei 36%.<sup>21,22</sup>

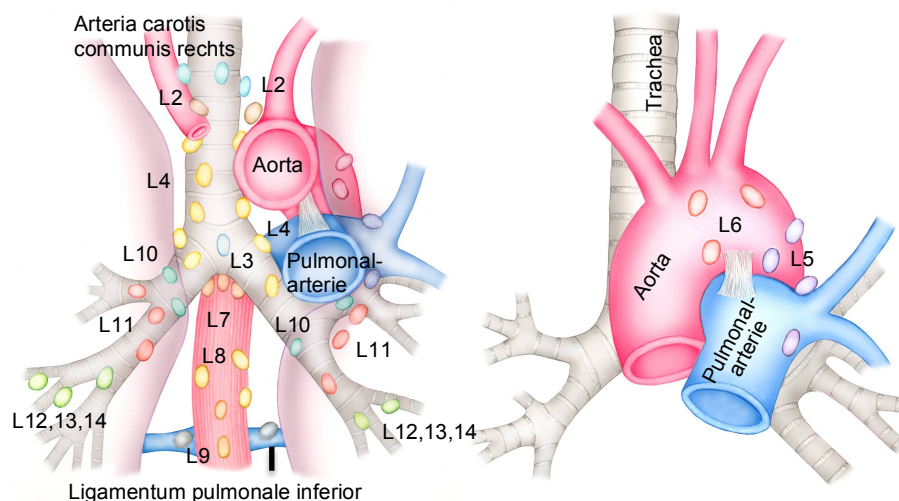
## **1.7 Lymphknotendissektion**

Die Bedeutung der Entfernung von mediastinalen und hilären Lymphknotenmetastasen im Rahmen der Resektion von pulmonalen Metastasen solider Tumore konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Zudem erfolgten Untersuchungen häufig nur durch gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse nach Resektion von pulmonalen Metastasen unterschiedlicher Primärtumoren. In den meisten Studien wurden klinisch auffällige Lymphknoten nur sporadisch im Rahmen der Metastasektomie mit entfernt. Systematische mediastinale und hiläre Lymphadenektomien wurden nur selten und nur von wenigen Operateuren durchgeführt. Einige Untersuchungen deuten darauf hin, dass tumorbefallene mediastinale oder hiläre Lymphknoten in Verbindung mit Lungenmetastasen von soliden extrapulmonalen Primärtumoren mit einer schlechten Prognose verbunden sind.<sup>15,23</sup> Die Beurteilung der Dignität hilärer oder mediastinaler Lymphknoten anhand der präoperativ durchgeführten Bildgebung ist häufig schwierig. Das Kontrastmittel-CT des Thorax kann nicht mit Sicherheit einen Tumorbefall der Lymphknoten ausschließen. Loehe et al. zeigten, dass bei 14,3% der Patienten nach

Lungenmetastasenresektion von unterschiedlichen Primärtumoren maligne Zellen in den mediastinalen LK, trotz einer unauffälligen präoperativen CT-Untersuchung nachweisbar waren.<sup>24</sup> Aktuelle Arbeiten deuten darauf hin, dass der Status der mediastinalen oder hilären Lymphknoten bedeutend für das Beurteilen der Tumorausbreitung und die Prognose des Patienten ist und für die weitere Therapie entscheidend sein kann.<sup>25</sup>

In Abbildung 2 sind die Lymphknotenstation zu sehen wie sie von der AJCC und UICC anhand von anatomischen Strukturen zum korrekten und einheitlichen Staging bei Patienten mit Lungenkarzinomen definiert wurden.<sup>26</sup>

**Abbildung 2: Die Stationen der hilären und mediastinalen Lymphknoten nach AJCC/UICC**



## 1.8 Fragestellung und Zielsetzung

In dieser retrospektiven Analyse von Patienten mit pulmonalen Metastasen bei Weichteilsarkomen wollten wir die Bedeutung der operativen Resektion pulmonaler Metastasen erforschen. Im Besonderen sollten folgende Fragen untersucht werden:

- Wie ist das Überleben der Patienten nach der Resektion?
- Gibt es Prognosefaktoren die das Überleben nach der Resektion beeinflussen?
- Haben mediastinale/hiläre LK-Metastasen einen Einfluss auf die Prognose der Patienten nach pulmonaler Metastasektomie?
- Ist die systematische mediastinale und hiläre Lymphknotendissektion mit einem Überlebensvorteil verbunden?

## **2 METHODEN UND TECHNIKEN**

### **2.1 Datenerhebung und Einschlusskriterien**

Die Daten von Patienten mit pulmonalen Metastasen bei Weichteilsarkom wurden seit 1995 prospektiv erfasst. Zusätzlich wurden die Patientenakten (Arztbriefe, OP-Berichte, Pathologie-Berichte) der behandelten Patienten retrospektiv ausgewertet.

Das Follow-up wurde über telefonischen Kontakt und die regelmäßige Vorstellung der Patienten in unserer Klinik durchgeführt. Zusätzlich bekamen wir Daten aus dem Tumorregister München.

Für die Studie war nach Rücksprache mit der Ethikkommission der LMU keine Genehmigung notwendig. Die Vorgaben der Deklaration von Helsinki sowie die Regularien der guten klinischen Praxis der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) wurden berücksichtigt und eingehalten.

Patienten bei denen sich in der Histologie des Lungenresektates kein Malignom bestätigte, oder das Resektat histologisch nicht dem primären Weichteilsarkom entsprach, wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit histologisch nachgewiesenen Nekrosen nach adjuvanter Therapie wurden in die Studie mit eingeschlossen. Patienten mit ausgedehntem Befall, bei denen eine Operation zur histologischen Sicherung ohne ausgiebige pulmonale Tumorresektion erfolgte (Tumordebulking), wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Thorakoskopische Eingriffe haben in diesem Patientenkollektiv nicht statt gefunden. Bei allen Patienten gab es zum Zeitpunkt der Resektion kein Anhalt für ein lokales Rezidiv des Primärtumors.

Die funktionelle Operabilität lag vor, wenn bei den Patienten ein Karnofsky Index  $\geq 70\%$  vorlag und bei der Lungenfunktionsuntersuchung die Werte für die Vitalkapazität (VC), den pulmonalen Transferfaktor für Kohlenmonoxid (TLCO) und die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ )  $\geq 70\%$  des altersentsprechenden Sollwertes betrugten.

Folgende Parameter wurden erhoben und bei der Prognoseanalyse untersucht: Alter, Geschlecht, ASA-Klassifikation, TNM und Grading des Primärtumors, histologischer Sarkomtyp, Lokalisation (Extremitäten/Stamm), Chemotherapie im Rahmen der



Behandlung des Primärtumors, krankheitsfreies Intervall (KFI), Anzahl und Durchmesser der Metastasen, uni- oder bilaterales Auftreten der Metastasen, metachrones oder synchrones Auftreten der Metastasen, Pleurainfiltration, adjuvante Chemotherapie nach Lungenmetastasenresektion, Status der resezierten Lymphknoten, histologisch nachgewiesene Nekrosen der Lungenmetastasen nach Chemotherapie, Radikalität des Primär-Eingriffes und der Lungenmetastasenresektion, Resektionsart der Lungenmetastasenresektion, Durchführung einer systematischen Dissektion der hilären und mediastinalen Lymphknoten während der Lungenmetastasenresektion.

Die ASA-Klassifikation beurteilt das perioperative Risiko. Damit kann der Gesundheitszustand der Patienten erfasst und das Operationsrisiko beurteilt werden.<sup>27,28</sup>

Als Krankheitsfreies Intervall (KFI) wurde der Abstand zwischen der Operation des Primärtumors und dem Auftreten von Metastasen oder eines Lokalrezidives definiert. Der Durchmesser der größten Metastase wurde den postoperativen histopathologischen Befunden entnommen. Bei fehlender pathologischer Beurteilung der Metastasengröße wurde die präoperative CT ausgewertet und der größte Metastasendurchmesser bestimmt.

## **2.2 Statistik**

Die Daten wurden mit dem Programm File Maker Pro zusammengefasst und anschließend mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ausgewertet. Die univariate Analyse erfolgte mit der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-rank Test mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$ . Die multivariate Analyse erfolgte mit dem Cox-Proportional-Hazards Regressionsmodell. Die prognostischen Faktoren wurden ausgewählt anhand eines Forward-Selection Modells, basierend auf einem Likelihood-Ratio-Test. Wieder wurde das Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  gewählt.

## **2.3 Technik der Lungenmetastasenresektion**

Der operative Standard Zugang ist ein für die Lunge muskelschonende anterolaterale Thorakotomie. In der Regel werden die Metastasen atypisch mit einem Sicherheitsabstand von 0,5-1 cm reseziert. Selten war eine anatomische

Segmentresektion, Lobektomie oder Pneumonektomie indiziert.<sup>15</sup> Zur parenchymsparenden Entfernung werden die Metastasen mit Diathermie reseziert. Anatomische Segmentresektionen oder Lobektomien wurden bei zentral gelegenen Metastasen angewandt um eine R0 Resektion zu ermöglichen.<sup>18</sup>

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Merkmale des Kollektivs

Zwischen 03/1980 und 01/2010 wurden bei 95 Patienten mit metastasiertem Weichteilsarkom Metastasenresektionen mit kurativer Zielsetzung durchgeführt. Insgesamt fanden 142 Operationen statt. 60 Patienten wurden einmal operiert, 35 mehrmals. Von diesen wurden 26 Patienten zweimal operiert, sechs Patienten dreimal und drei Patienten viermal (Tabelle 4).

Von den 47 Re-Operationen wurden 19 (40,4%) aufgrund eines ipsilateralen Lungenmetastasen-Rezidives durchgeführt, 28 Re-Operation (59,6%) fanden wegen kontralateraler Metastasierung statt.

Fünf Patienten entwickelten nach der Lungenmetastasenresektion weitere Fernmetastasen; zwei Patienten Lebermetastasen, ein Patient Knochenmetastasen, ein Patient einseitig eine Nebennierenmetastase und ein Patient eine disseminierte Metastasierung in mehreren Organen.

**Tabelle 4: Anzahl der Thorakotomien**

Anzahl Patienten (%) [n=95]	Anzahl Thorakotomien [n=142]
60 (63,2%)	1(x)
26 (27,4%)	2(x)
6 (6,3%)	3(x)
3 (3,2%)	4(x)

In dem Patientenkollektiv lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstoperation bei 52,3 Jahren (min. 18,2 – max. 80,5 Jahre). Bei den Frauen lag das mediane Alter bei 58,3 Jahren (min. 18,2 – max. 80,5 Jahre), bei den Männern bei 44,9 Jahren (min. 18,9 – max. 73,2 Jahre). Das Verhältnis Frauen zu Männern lag bei 50:45.

Das mittlere Überleben (ÜL) des Gesamtkollektivs nach operativer Entfernung der

Lungenmetastasen betrug 121,6 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) lag bei 41,6%. Bei den Patienten nach R0-Resektion war das mittlere ÜL 134,9 Monate, die 5-JÜR 44,4%. Bei den Patienten nach R1-Resektion lag das mittlere ÜL bei 10,2 Monaten, die 5-JÜR bei 0%. Bei den Patienten nach R2-Resektion lag das mittlere ÜL bei 15 Monaten, die 5-JÜR bei 39,9% (Tabelle 5).

Als ‚Überleben‘ wurde der Zeitraum zwischen der ersten Lungenmetastasenresektion und der letzten Nachsorge, bzw. dem Tod definiert.

Das letzte Follow-up wurde im August 2013 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren 20 Patienten noch am Leben (21%).

Die durchschnittliche OP-Dauer betrug 116 Minuten (Median 105 Minuten), der durchschnittliche stationäre Aufenthalt betrug 13,1 Tage (Median 9,5 Tage).

Bei fünf Patienten trat postoperativ eine Komplikation auf (5,2%). Ein Patient entwickelte einen Hämatothorax der operativ saniert wurde, drei Patienten entwickelten eine Wundinfektion und ein Patient eine Atelektase.

Die 30-Tage-Mortalität lag postoperativ bei 2,1% (zwei Patienten, n=95). Ein Patient verstarb an einem Herzinfarkt und ein Patient an einer Lungenembolie bei Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers.

**Tabelle 5: Überleben und Überlebensraten nach Resektionsart**

Resektionsart	Anzahl Patienten (%) [n=95]	Mittleres ÜL in Monaten [95% Konfidenz-Intervall (KI)]	1-JÜR	3-JÜR	5-JÜR	10-JÜR
R0-Resektion	75 (78,9%)	134,9 [96,3-173,5]	86,9%	58,2%	44,4%	33,8%
R1-Resektion	5 (5,3%)	10,2 [5,4-14,9]	50%	0%	0%	0%
R2-Resektion	15 (15,8%)	37,7 [14,2-61,1]	49,9%	39,9%	39,9%	0%
<b>Gesamt</b>	<b>95 (100.0)</b>	<b>121.6 [86.7–156.5]</b>	<b>80.1%</b>	<b>53.4%</b>	<b>41.6%</b>	<b>29.8%</b>

**Sarkomtyp**

In unserem Patientenkollektiv gab es 18 Patienten mit einem nicht uterinen Leiomyosarkom (LMS) (18,9%). 15 Patienten hatten ein undifferenziertes pleomorphes Sarkom (malignes fibröses Histiozytom, MFH und spindelzelliges Sarkom) (15,8%), 15 Patienten ein Synovialsarkom (15,8%) und 12 Patienten ein uterines Leiomyosarkom (12,6%). Bei acht Patienten wurde ein Fibrosarkom festgestellt (8,4%), bei sechs ein Liposarkom (6,3%), bei vier ein Angiosarkom (4,2%) und bei drei ein Rhabdomyosarkom (3,2%). Weitere 14 Patienten mit seltenen Entitäten wurden unter ‚andere‘ zusammengefasst (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Zusammensetzung des Patientenkollektivs nach dem Sarkomtyp**

<b>Sarkomtyp</b>	<b>Anzahl der Patienten (%), [n=95]</b>
Nicht uterine LMS	18 (18,9%)
Undifferenziertes pleomorphes Sarkom	15 (15,8%)
Synovialsarkom	15 (15,8%)
andere	14 (14,7%)
Uterine LMS	12 (12,6%)
Fibrosarkom	8 (8,4%)
Liposarkom	6 (6,3%)
Angiosarkom	4 (4,2%)
Rhabdomyosarkom	3 (3,2%)

**Anzahl der Metastasen**

43 Patienten hatten eine Lungenmetastase. Weitere 20 Patienten hatten zwei Metastasen, 12 Patienten drei Metastasen und 20 Patienten vier oder mehr Metastasen (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Zusammensetzung nach der Anzahl der Metastasen**

<b>Metastasenanzahl</b>	<b>Anzahl der Patienten [n=95]</b>
1	43
2	20
3	12
≥4	20

### Art des Eingriffes

Eine atypische Resektion erfolgte bei 107 Patienten (75%). Eine anatomische Resektion wurde bei 25% der Patienten im Sinne einer Lobektomie bei 14 Patienten (10%), einer Segmentresektion bei 11 Patienten (8%), einer Pneumonektomie bei 8 Patienten (6%) und einer Bilobektomie bei 2 Patienten (1%) durchgeführt (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Zusammensetzung nach durchgeführtem Eingriff**

Art des Eingriffes	Anzahl der Patienten (%), [n=142]
Atypische Resektion	107 (75%)
Lobektomie	14 (10%)
Segmentresektion	11 (8%)
Pneumonektomie	8 (6%)
Bilobektomie	2 (1%)

### 3.2 Komplikationen nach systematischer Lymphknotendisektion

Nach systematischer LK-Disektion trat bei drei Patienten eine Komplikation auf (7,7%). Ein Patient verstarb wobei die Ursache des Versterbens nicht mit der Lymphknotendisektion assoziiert war (2,6%). Ohne systematische LK-Disektion trat bei drei Patienten eine Komplikation (5,4%) auf, ein Patient verstarb (1,8%). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ( $p=0,687$  und  $1,000$  respektive). Ein Patient, bei dem keine LK-Disektion durchgeführt wurde, musste revidiert werden (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Komplikationen nach Lymphknoten-Disektion**

	Ohne Disektion	Mit Disektion	P (Fisher exakt test)
Komplikationen	3 (5,4 %)	3 (7,7 %)	0,687
Revisionen	1 (1,8 %)	0 %	1,000
Hospitalletalität	1 (1,8 %)	1 (2,6 %)	1,000

### **3.3 Ergebnisse der univariaten Analyse**

Bei der univariaten Analyse für das Gesamtkollektiv waren folgende Faktoren statistisch signifikant mit einem bessern Überleben assoziiert: R0-Resektion der Lungenmetastasen ( $p=0,002$ ), negativer Nodalstatus der mediastinalen/hilären Lymphknoten ( $p=0,007$ ), Metastasendurchmesser der größten Lungenmetastase  $<4$  cm ( $p=0,002$ ) und atypische Resektion der Lungenmetastasen ( $p=0,028$ ).

#### **Überleben in Abhängigkeit der Radikalität der Lungenmetastasen-resektion**

Bei 75 Patienten erfolgte eine R0 Resektion. Diese Patienten hatten ein signifikant besseres Überleben (mittleres Überleben: 134,9 Monate,  $p=0,002$ ) als Patienten nach einer R1 oder R2 Resektion (mittleres Überleben 32,4 Monate).

#### **Überleben in Abhängigkeit tumorbetreffener mediastinaler/hilärer Lymphknoten**

Bei 39 Patienten erfolgte eine systematische mediastinale und hiläre Lymphknotendissektion. Bei fünf Patienten zeigten sich in der histopathologischen Untersuchung der Lymphknoten Metastasen des Weichteilsarkoms. Diese Patienten überlebten im Durchschnitt 10,1 Monate. Patienten ohne Lymphknoten-Infiltration überlebten im Durchschnitt 94 Monate. Der Überlebensunterschied der beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p=0,007$ ).

#### **Überleben in Abhängigkeit des Durchmessers der größten Metastase**

Lag der Durchmesser der größten Metastase unter 4 cm so war das Überleben statistisch signifikant besser als bei Patienten bei denen der Durchmesser der größten Metastase 4 cm oder größer war ( $p=0,002$ ).

#### **Überleben in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes**

Die Patienten nach atypischer Resektion überlebten im Mittel 136,3 Monate, diejenigen nach anatomischer Resektion im Mittel 56 Monate. Der Unterschied im Überleben war statistisch signifikant ( $p=0,028$ ).



Das Alter der Patienten, das Geschlecht und der präoperative ASA-Score hatten keinen Einfluss auf das Überleben. Auch das TNM-Stadium des Primärtumors, das Grading des Primärtumors und die Radikalität der Primär-Operation hatten keinen Einfluss auf das Überleben (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Analyse**

<b>Prognosefaktor</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>	<b>Mittleres ÜL in Monaten [95% KI]</b>	<b>p-Wert (Log-rank)</b>
<b>Alter</b>			
< 52,3 Jahre	47 (49,5)	148,8 [97,3-200,2]	0,171
≥ 52,3 Jahre	48 (50,5)	75,9 [41,5-110,2]	
<b>Geschlecht</b>			
weiblich	50 (52,6)	124,9 [82,5-167,2]	0,127
männlich	45 (47,4)	98,8 [56,2-141,4]	
<b>ASA</b>			
I	28 (30,4)	106,8 [67,9-145,8]	0,094
II	55 (59,8)	95,9 [51,4-140,4]	
III	9 (9,8)	38,6 [5,0-72,3]	
<b>pT des Primärtumors ( in 4 Gruppen)</b>			
T1	11 (26,2)	108,3 [61,0-155,5]	0,412
T2	25 (59,5)	54,6 [29,9-79,4]	
T3	4 (9,5)	81,2 [19,1-143,3]	
T4	2 (4,8)	55,3 [55,3-55,3]	

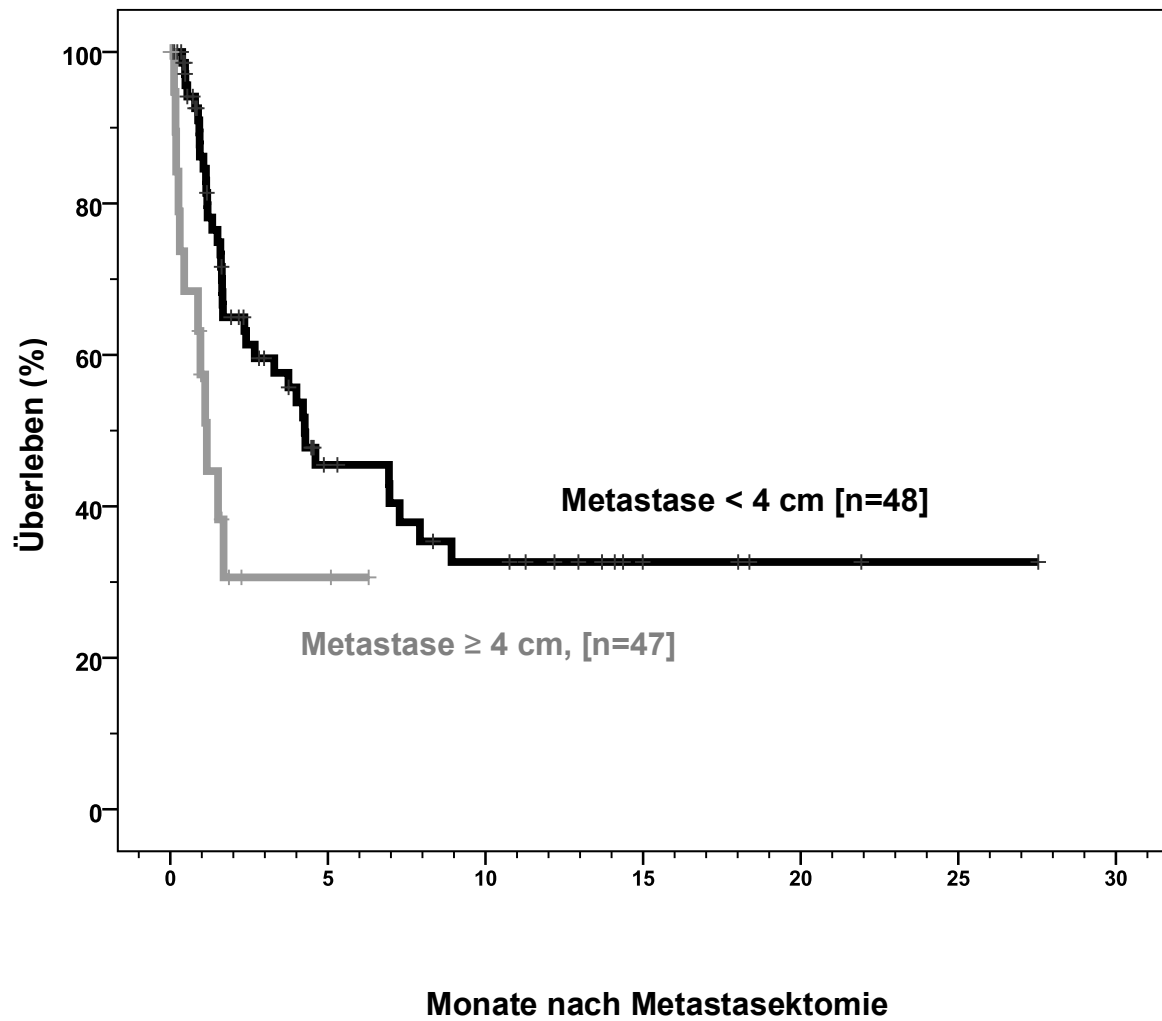
<b>pN des Primärtumors</b>			
pN0	39 (92,9)	72,3 [47,4-97,3]	0,470
pN+	3 (7,1)	87,1 [28,7-145,4]	
<b>pM des Primärtumors</b>			
pM0	41 (71,9)	78,5 [53,8-103,2]	0,517
pM1	16 (28,1)	102,3 [36,4-168,2]	
<b>Radikalität der Primärtumor- Resektion</b>			
R0	72 (90,0)	111,0 [73,6-148,4]	0,792
R1/R2	8 (10,0)	44,5 [19,1-70,0]	
<b>Grading der Lungenmetastasen</b>			
Low grade	23 (47,9)	79,0 [47,2-110,8]	0,346
High grade	21 (43,8)	45,9 [20,2-71,7]	
<b>Lokalisation des Primärtumors</b>			
Extremitäten	46 (48,4)	87,6 [57,5-117,6]	0,925
Stamm	49 (51,6)	122,8 [69,9-175,7]	
<b>Chemotherapie im Rahmen der Behandlung des Primärtumors</b>			
Nein	72 (75,8)	134,1 [93,1-175,1]	0,330
Ja	23 (24,2)	51,3 [28,2-74,4]	

<b>Sarkomtyp</b>			
Nicht uterine LMS	18 (18,9)	70,0 [43,2-96,7]	0,094
Uterine LMS	12 (12,6)	79,3 [32,5-126,1]	
Angiosarkom	4 (4,2)	66,6 [17,6-115,5]	
Fibrosarkom	8 (8,4)	114,0 [11,9-216,2]	
Liposarkom	6 (6,3)	35,9 [15,8-55,9]	
Pleomorphes / spindelzelliges -Sarkom (mit MFH)	15 (15,8)	94,8 [24,0-165,5]	
Rhabdomyosarkom	3 (3,2)	45,6 [0,0-112,5]	
Synovialsarkom	15 (15,8)	72,1 [25,3-118,9]	
Andere Histologien	14 (14,7)	140,1 [80,7-199,4]	
<b>Krankheitsfreies Intervall</b>			
≥ 24 Monate	28 (29,5)	141,4 [72,2-210,6]	0,508
< 24 Monate	66 (69,5)	95,7 [64,3-127,1]	
<b>Durchmesser der größten Lungenmetastase</b>			
< 4 cm	75 (78,9)	133,6 [94,9-172,3]	<b>0,002</b>
≥ 4 cm	20 (21,1)	27,6 [12,8-42,3]	
<b>Anzahl der Lungenmetastasen</b>			
< 4	75 (78,9)	126,3 [87,0-165,6]	0,403
≥ 4	20 (21,1)	74,6 [28,4-120,7]	

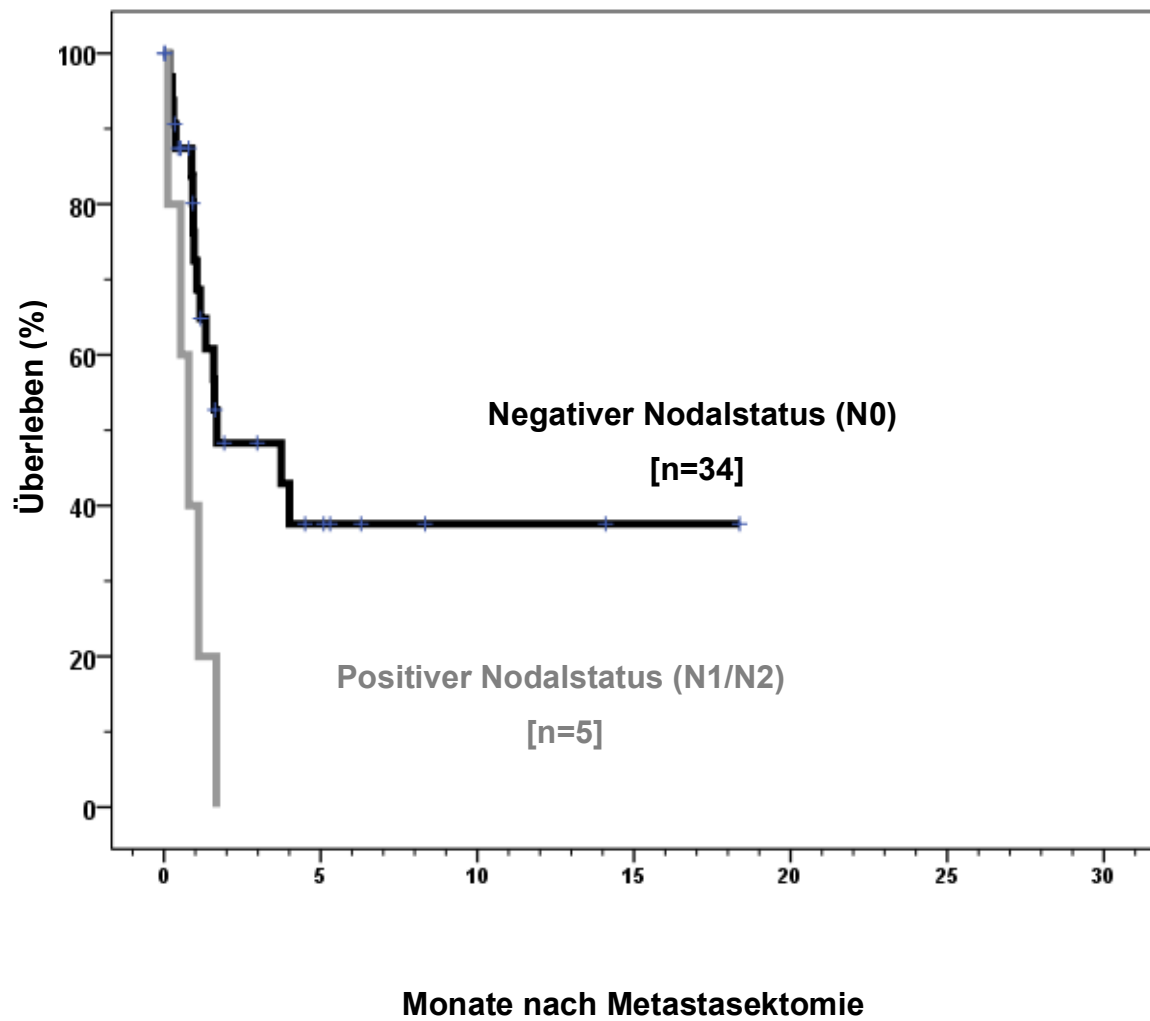
<b>Verteilung der Lungenmetastasen</b>			
unilateral	90 (94,7)	119,1 [83,6-154,6]	0,656
bilateral	5 (5,3)	72,9 [17,7-128,1]	
<b>Zeitliches Auftreten der Lungenmetastasen</b>			
metachron	69 (72,6)	116,5 [77,2-155,8]	0,120
synchron	26 (27,4)	119,5 [67,4-171,6]	
<b>Vitalität der Lungenmetastasen</b>			
Vitaler Tumor	92 (96,8)	-	0,139
Nekrose	3 (3,2)	-	
<b>Pleurainfiltration</b>			
Keine	91 (95,8)	125,2 [89,2-161,2]	0,512
ja	4 (4,2)	57,2 [0,0-117,2]	
<b>Infiltration hilärer/mediastinaler LK</b>			
Negativ	34 (87,2)	94,0 [54,1-133,8]	<b>0,007</b>
positiv	5 (12,8)	10,1 [4,0-16,3]	
<b>Radikalität der Lungenmetastasenresektion</b>			
R0	75 (78,9)	134,9 [96,3-173,5]	<b>0,002</b>
R1/R2	20 (21,1)	32,4 [12,8-51,9]	

<b>LK-Dissektion während der Lungenmetastasenresektion</b>			
Nein	56 (58,9)	133,6 [89,8-177,4]	0,062
ja	39 (41,1)	80,6 [45,3-116,0]	
<b>Art der Lungenmetastasenresektion</b>			
Anatomische Resektion	25 (26,3)	56,0 [18,8-93,3]	<b>0,028</b>
Atypische Resektion	70 (73,7)	136,3 [95,4-177,2]	
<b>Adjuvante Chemotherapie nach Lungenmetastasenresektion</b>			
Keine	62 (65,3)	139,0 [95,2-182,9]	0,403
ja	33 (34,7)	52,5 [33,6-71,4]	

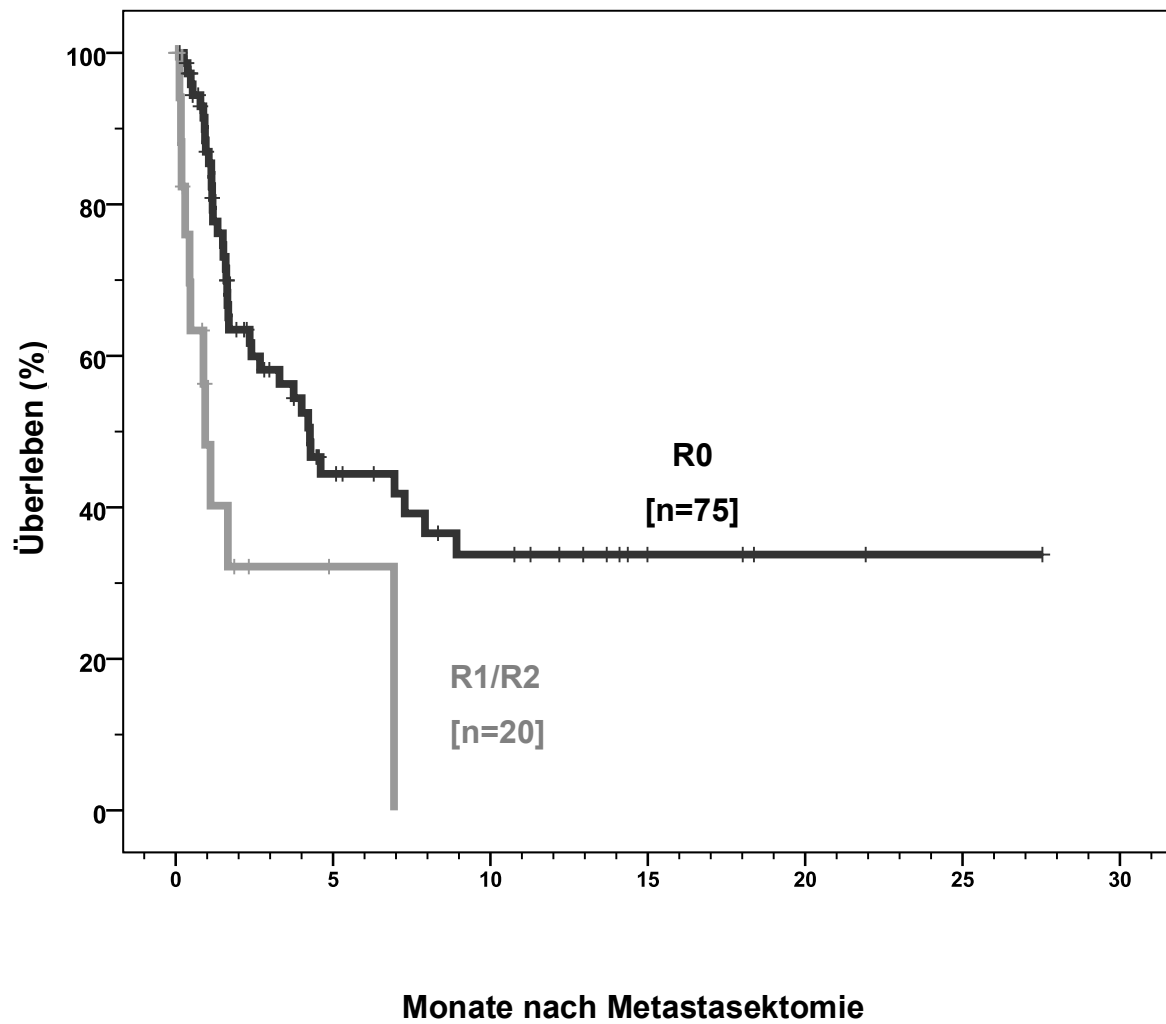
**Abbildung 3: Überleben in Abhängigkeit des Durchmessers der größten Metastase**



**Abbildung 4: Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens positiver hilärer/mediastinaler Lymphknoten**



**Abbildung 5: Überleben in Abhängigkeit der Radikalität der Lungenmetastasenresektion**





### 3.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse

In der multivariaten Analyse zeigten sich die inkomplette Resektion R1/R2, das Patientenalter  $\geq 52.3$ , das männliche Geschlecht, eine Metastasengröße  $\geq 4$  cm sowie positive mediastinale/hiläre Lymphknoten als unabhängige negative Prognosefaktoren, die das Überleben nach Lungenmetastasenresektion beeinflussen.

Da in vielen Publikationen die Radikalität der Metastasenresektion als wichtiger unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden konnte, wurde die multivariate Analyse gesondert für Patienten durchgeführt, bei denen eine R0-Resektion möglich war (n=75). Bei diesen Patienten konnte in der multivariaten Analyse nur der Lymphknoten-Status als unabhängiger negativer Prognosefaktor identifiziert werden (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Multivariate Analyse**

	Alle Patienten [n=95]		R0 resezierte Patienten [n=75]	
Prognosefaktor	HRR (CI)	p	HRR (CI)	p
Alter $\geq 52.3$ J	2,2 [1,2-4,2]	<b>0,014</b>		
R1/R2 Resektion	2,5 [1,3-5,1]	<b>0,009</b>		
Metastasengröße $\geq$ 4 cm	2,3 [1,2-4,6]	<b>0,017</b>		
Männliches Geschlecht	1,9 [1,0-3,3]	<b>0,041</b>		
positive mediastinale/hiläre LK	3,8 [1,3-10,7]	<b>0,012</b>	4,1 [1,1-15,2]	<b>0,033</b>

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Überleben und Prognosefaktoren

Patienten die Lungenmetastasen eines Weichteilsarkoms aufweisen haben eine schlechte Prognose. Durch operative Resektion von Lungenmetastasen kann das Überleben positiv beeinflusst werden. Billingsley et al. zeigten, dass das Überleben von Patienten nach Resektion 33 Monate beträgt, im Gegensatz zu 11 Monaten bei Patienten bei denen keine Resektion durchgeführt wurde.<sup>14</sup>

In unserer Kohorte lag das mediane Überleben aller Patienten nach Lungenmetastasenresektion bei 121.6 Monaten [95% KI: 86.7-156.5 Monate], die 5-JÜR lag bei 41,6%. Ähnliche Ergebnisse nach Lungenmetastasenresektion bei Patienten mit einem metastasierten WTS wurden von Pfannschmidt et al. 2006 (5-JÜR: 37,6%), Billingsley et al. 1999 (5-JÜR: 37%) und Choong et al. 1995 (5-JÜR: 40%) berichtet. Auch von anderen Arbeitsgruppen konnte nach pulmonaler Metastasenresektion eine 5-JÜR zwischen 28 - 52.7% erreicht werden.<sup>29-33</sup>

Berichtete Unterschiede könnten aufgrund unterschiedlicher Zusammensetzung der Patientenkollektive bezüglich des Sarkomtyps, des Differenzierungsgrades und der Lokalisation des Primärtumors erklärt werden. Billingsley et al. konnten zeigen dass Patienten mit Lungenmetastasen eines Liposarkoms oder eines malignen peripheren Nerventumors ein signifikant schlechteres Überleben aufwiesen als Patienten mit Lungenmetastasen eines Leiomyosarkoms.<sup>14</sup> In unserer Studie zeigten Patienten mit Lungenmetastasen eines Liposarkoms nach R0-Resektion ein mittleres Überleben von 35,9 Monaten, Patienten mit Lungenmetastasen eines Rhabdomyosarkoms 45,6 Monate und Patienten mit Lungenmetastasen eines Fibrosarkoms 114 Monate. Die beobachteten Unterschiede im Überleben waren jedoch statistisch nicht signifikant. Tumore unterschiedlicher Histologie weisen unterschiedliche morphologische und immunhistochemische Eigenschaften auf, was zu einem unterschiedlichen Metastasierungsverhalten führen kann. Große multizentrische Studien wären nötig um marginale Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit der unterschiedlichen Tumorentität klarer herauszustellen.

Nach R0 Resektion der Lungenmetastasen lag das mediane Überleben in unserem Kollektiv bei 134.9 Monaten [95% CI 96.3 – 173.5] und war signifikant besser als

nach R1/R2 Resektion (mittleres Überleben 32.4 Monate [95% CI 12.8-51.9] ( $p=0.002$ )). Bei der multivariaten Analyse erwies sich die Radikalität als ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben ( $p=0,009$ ). Die Radikalität der Lungenmetastasenresektion wurde in mehreren Studien als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt.<sup>14,34,35,36,37,38</sup>

Auch die Größe der pulmonalen Metastase scheint ein Einfluss auf die Prognose zu haben. Ein Durchmesser der größten Lungenmetastase von  $\geq 4$  cm war in unserer Studie ein unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechteres Überleben (HRR 2,3 [95% CI 1,2-4,6],  $p=0,017$ ). Auch in den Studien von Choong et al. und Predina et al. war der Durchmesser der Metastase mit einem schlechteren Überleben assoziiert. In Ihren Studien wurde als cut-off eine Metastasengröße von  $\geq 2$  cm angegeben.<sup>39,40</sup>

## 4.2 Systematische Lymphknoten-Dissektion

Im CT können tumorbefallene mediastinalen/hiläre Lymphknoten nur mit geringer Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden. Loehe et al. zeigten dass bei 14,3% der Patienten mit Lungenmetastasen unterschiedlicher Primärtumore bei negativem CT-Befund histologisch mediastinale/hiläre LK-Metastasen nachgewiesen werden konnten. Bei Veronesi et al. waren es 12% der Patienten.<sup>23,24</sup> Ohne die systematische LK-Dissektion würden diese Patienten nach einer R0 LMR als tumorfrei bewertet werden.

Die Bedeutung der mediastinalen und hilären LK als Prognosefaktor für das Überleben bei Patienten mit Lungenmetastasen wurde nur von wenigen Autoren für unterschiedliche Primärtumore evaluiert.<sup>23,41,42</sup> Welter et al. konnten zeigen dass bei Patienten mit Lungenmetastasen eines kolorektalen Karzinoms tumorbefallene mediastinale/hiläre LK mit einer erhöhten Rezidivrate sowie mit einer schlechten Überlebensprognose verbunden sind. Dies konnte auch in den Studien von Kanemitsu et al., Pfannschmidt et al. und Shiono et al. bestätigt werden.<sup>41,43-45</sup>

Bis jetzt konnte in keiner Studie eine Korrelation zwischen dem Überleben und dem Vorliegen von positiven mediastinalen/hilären LK bei Patienten mit Lungenmetastasen von Weichteilsarkomen gezeigt werden. In der Studie von Pfannschmidt et al. ergab sich ein Trend zu einem schlechteren Überleben bei positiven mediastinalen/hilären LK.<sup>29</sup> Interessanterweise zeigen Sarkome (WTS und Osteosarkome) in 49% der Fälle eine nicht kontinuierliche lymphatische Ausbreitung mit Befall der mediastinalen Lymphknoten ohne Befall der hilären Lymphknoten.<sup>25</sup>

Aktuellere Arbeiten zu der Bedeutung der Lungenmetastasenresektion bei Patienten mit WTS untersuchten nicht den Einfluss vom Befall der mediastinalen/hilären LK auf das Überleben.<sup>37,46-48</sup>

In unserer Klinik wird seit 1995 die systematische radikale LK-Dissektion durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden in fünf von 39 Patienten (12.8%) Lymphknoten-Metastasen nachgewiesen. Die LK-Dissektion war nicht mit einer erhöhten Morbidität verbunden. LK-Metastasen wurden in einem von zwei Patienten mit Fibrosarkom, in drei von sechs Patienten mit undifferenziertem pleomorphen Sarkom und in einem von fünf Patienten mit anderer Histologie gefunden. Patienten mit mediastinalen/hilären LK-Metastasen hatten ein signifikant schlechteres Überleben mit 11.5 Monaten [95% CI: 7.3-15.7] als Patienten ohne Nachweis mediastinaler/hilärer LK-Metastasen (20.3 Monate [95% CI: 11.4-29.2];  $p=0.004$ ). Sowohl in der Kohorte aller Patienten als auch in der R0 resezierten Gruppe war der Nachweis von mediastinalen/hilären LK-Metastasen ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben (HRR 3.8 [95% CI 1.3 – 10.7] und 4.1 [95% CI 1.1 – 15.2]).

Obgleich die Infiltration der mediastinalen/hilären LK mit der Prognose korreliert, hat die Dissektion der Lymphknoten keinen Einfluss auf das Überleben. Ein Trend zu einem besseren Überleben nach systematischer LK-Dissektion wurde dennoch beobachtet. Patienten nach LK-Dissektion hatten ein medianes Überleben von 133.6 Monaten [CI 89.8-177.4] im Vergleich zu 80.6 Monaten [CI 45.3-116.0] bei Patienten, bei denen keine LK-Dissektion durchgeführt wurde.

Ob der Vorteil für das Überleben nach LK-Dissektion mit einer Reduktion der Tumormasse zusammenhängt ist unwahrscheinlich, da nur 12.8% der Patienten LK-Metastasen hatten. Die Unterbindung der Lymphgefäße, die als Ausbreitungswege für eine Metastasierung der Metastasen dienen, könnte eine mögliche Erklärung sein.<sup>15</sup> Die LK-Dissektion hatte in unserem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die Rezidivrate der Lungenmetastasen. Rezidive traten bei 35.6% der Patienten ohne systematische LK-Dissektion auf im Vergleich zu 41% nach LK-Dissektion.

### **4.3 Operation bei Lungenmetastasen-Rezidiv**

Wir konnten zeigen dass wiederholte Resektionen von Lungenmetastasen bei wiederholtem Auftreten nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate oder einem geringeren Überleben assoziiert ist. Auch Sardenberg et al. und Casson et al. untersuchten Patienten die mehrfach operiert wurden und konnten zeigen, dass bei vollständiger Resektion (R0) der Metastasen kein Einfluss durch die wiederholte Metastasenresektion auf das Überleben besteht.<sup>38,49</sup>

Rehders et al. fand dass R0-Mehrfachresektionen pulmonaler Metastasen mit einem besseren Überleben der Patienten assoziiert sind.<sup>47</sup> Auch Groeger et al., Verazin et al. und Kandioler et al. konnten dies bestätigen.<sup>35,50,51</sup> Erwähnenswert ist auch die Studie von Blackmon et al. bei der gezeigt wurde dass extrathorakale Metastasen kein Ausschlusskriterium für eine LMR sein sollten, solange man für alle nachgewiesenen Metastasen eine R0 Resektion erreichen kann.<sup>52</sup>

### **4.4 Stellenwert der Thorakoskopie**

Kayton et al. fanden bei 35% der Patienten mit Osteosarkom nach Thorakotomie Metastasen die präoperativ anhand des CT nicht diagnostiziert worden waren. Die Bildgebung erfolgte mit single slice - CT oder multislice-CT in 5 mm Schichten ohne Kontrastmittel.<sup>53</sup> Auch Ludwig et al. fanden bei 16% der Patienten (n=276) nach Thorakotomie Metastasen die im CT nicht nachweisbar waren.<sup>54</sup> Loehe et al. zeigten, dass bei 16,9% der Patienten mit pulmonalen Metastasen solider Tumoren unterschiedlicher Entität nicht alle Metastasen durch eine Spiral-CT Untersuchung in 8 mm Schichten identifiziert werden konnten.<sup>24</sup>

Mutsaerts et al. führten bei 17 Patienten nach thorakoskopischer Resektion von Lungenmetastasen unterschiedlicher Entität eine Thorakotomie durch. Bei 5 Patienten (29,4%) wurden weitere Metastasen nachgewiesen die im Rahmen der thorakoskopischen LMR nicht auffindbar waren.<sup>55</sup>

Auch McCormack et al. konnten zeigen, dass bei 56% der Patienten nach thorakoskopischer Metastasektomie Tumorherde übersehen wurden, die durch Palpation nach Thorakotomie gefunden worden waren.<sup>56</sup>

Ob die Herde die im Rahmen einer Thorakoskopie nicht aufgefunden werden einen Einfluss auf das Überleben haben bleibt zu klären. Dies wird durch die Studie von Gossot et al. in Frage gestellt. Sie zeigten, dass bei Patienten mit bis zu 2

Lungenmetastasen eines WTS kein Unterschied im Überleben zwischen den Patienten, die mittels Thorakoskopie und den Patienten, die mittels Thorakotomie operiert wurden nachweisbar war. In der Studie wurden Patienten eingeschlossen mit einer Metastasengröße <30 mm die mit einer atypischen VATS-Resektion entfernt werden konnten.<sup>57</sup> Da nur peripher gelegene pulmonale Metastasen sicher thorakoskopisch identifiziert werden können und die R0 Resektion ein wichtiger Prognosefaktor für das postoperative Überleben ist, wurden in unserer Klinik alle Patienten thorakotomiert.

Da die Radikalität (R0) in der multivariaten Analyse ein hochsignifikanter unabhängiger Prognosefaktor ist, scheint die Palpation zum Auffinden von kleinen zentral gelegenen pulmonalen Metastasen von Bedeutung zu sein.

## 5 SCHLUSSFOLGERUNG

Die Resektion von pulmonalen Metastasen eines Weichteilsarkoms ist mit einer niedrigen perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden. Für die Prognose des Patienten ist die vollständige (R0) Resektion der Lungenmetastasen von großer Bedeutung. Bei der multivariaten Analyse war die Radikalität der Metastasenresektion ein unabhängiger Prognosefaktor.

Eine größere Anzahl an Lungenmetastasen sowie ein bilaterales Auftreten der Metastasen stellt keine Kontraindikation für eine pulmonale Metastasektomie dar. Das Überleben der Patienten mit mehr als 4 Lungenmetastasen und bilateralem Auftreten war nicht schlechter als das der Patienten die weniger als 4 Metastasen hatten und bei denen die Metastasen nur auf einer Seite auftraten.

Auch wiederholte Operationen bei rezidivierendem Auftreten von ipsilateralen und kontralateralen Lungenmetastasen stellen keine Kontraindikation für eine Operation dar und sind mit einer guten Prognose für den Patienten verbunden.

Patienten mit tumorbefallenen mediastinalen oder hilären Lymphknoten haben eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten ohne Nachweis von pulmonalen oder mediastinalen Lymphknotenmetastasen. Auch wenn durch die systematische Entfernung der mediastinalen und hilären Lymphknotenmetastasen kein Überlebensvorteil der Patienten im Rahmen der multivariaten Analyse aufgezeigt werden konnte, sollte dennoch bei jedem Patienten mit pulmonalen Metastasen eine Lymphknotendissektion der pulmonalen und mediastinalen Lymphknoten erfolgen. Die Lymphadenektomie führt nicht zu vermehrten Komplikationen, ist aber für das Abschätzen der Prognose des Patienten unerlässlich. Patienten mit einem Nachweis von pulmonalen oder mediastinalen Lymphknotenmetastasen sollten unbedingt frühzeitig einer adjuvanten Chemotherapie im Rahmen von Studien zugeführt werden.

## **6 ANHANG**

### **6.1 Danksagung**

Für die Überlassung des Themas sowie die fundierte und freundliche Unterstützung möchte ich mich an meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hauke Winter und meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Georgios Meimarakis ganz herzlich bedanken. Deren umfangreiche fachliche Kenntnisse und akkurate wissenschaftliche Arbeitsweise haben mich begeistert, bereichert und motiviert diese Dissertation zu vollbringen.



## 6.2 Eidesstattliche Versicherung

Antoniades, Solon

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Überleben und Prognosefaktoren von Patienten nach Resektion pulmonaler Weichteilsarkom-Metastasen**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 06.10.2018

Solon Antoniades

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand



## Literatur

1. Issels R, ed *Tumorzentrum München (TZM) MANUAL Knochentumoren und Weichteilsarkome*. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2011.
2. Windhager R, Hovy L, Prietzel T, Salis-Soglio Gv. Weichteilsarkome. *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien*. 1 ed. Munich: DKG Deutsche Krebsgesellschaft und W. Zuckschwerdt Verlag; 2008.
3. Koscielniak E, J.Treuner. Weichteilsarkome. *Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien*. 1 ed. Munich: DKG Deutsche Krebsgesellschaft und W. Zuckschwerdt Verlag; 2008.
4. Patel SR, Benjamin RS. Weichgewebe- und Knochensarkome und Knochenmetastasen. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, eds. *Harrisons Innere Medizin*. Vol 1. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2009.
5. Weihkopf T. Incidence and time trends of soft tissue sarcomas in German children 1985–2004 – A report from the population-based German Childhood Cancer Registry. *European Journal of Cancer*. 2008;44(3):432-440.
6. Schütte J, Hartmann JT, Reichardt P, Issels RD, Tunn P-U, Budach V. *Weichteilsarkome*. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.;2011.
7. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, et al. Incidence of Sarcoma Histotypes and Molecular Subtypes in a Prospective Epidemiological Study with Central Pathology Review and molecular Testing. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e20294.
8. Bannasch H, Eisenhardt SU, Grosu A-L, Heinz J, Momeni A, Stark GB. Diagnostik und Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten. *Deutsches Ärzteblatt*. 2011;108(3):32-38.
9. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2004;30(1):83-101.
10. D'Adamo DR. Appraising the Current Role of Chemotherapy for the Treatment of Sarcoma. *Seminars in Oncology*. 2011;38:S19-S29.
11. Patrikidou A, Domont J, Cioffi A, Cesne A. Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy. *Current Treatment Options in Oncology*. 2011;12(1):21-31.
12. Brennan MF, Casper ES, Harrison LB, Shiu MH, Gaynor J, Hajdu S. The Role of Multimodality Therapy in Soft-tissue Sarcoma. *Annals of Surgery*. 1991;213(3).
13. Koscielniak E. Therapie der Weichteilsarkome: mehr Fragen offen als beantwortet? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2005;117(5-6):176-179.
14. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. Analysis of patterns of disease and postmetastasis survival. *Annals of Surgery*. 1999;229(5):602-612.
15. Hoetzenecker K, Lang G, Ankersmit HJ, Klepetko W. Pulmonary metastasectomy. *European Surgery*. 2011.
16. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *International Journal of Clinical Oncology*. 2004;10(2):81-85.
17. Pastorino U. Lung metastasectomy: why, when, how. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1997;26(3):137–145.

18. Rau B, Roth C, Schnider A, Metzger U. Chirurgie der Lungenmetastasen extrapulmonaler primärtumoren. *Schweiz Med Forum*. 2002;1166-1170.
19. Gadd MA, Casper ES, Woodruff JM, McCormack PM, Brennan MF. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Annals of Surgery*. 1993;218(6):705-712.
20. Rusch VW. Pulmonary Metastasectomy: Current Indications. *Chest*. 1995;107(6 Supplement):322S-331S.
21. Robert JH, Vala D, Sayegh Y, Spiliopoulos A. The surgical treatment of lung metastases: an update. *Critical Reviews in Oncology:Hematology*. 1998;28:91-96.
22. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997;113:37-49.
23. Veronesi G, Petrella F, Leo F, et al. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;133(4):967-972.
24. Loehe F, Kobinger S, Hatz RA, Helmberger T, Loehrs U, Fuerst H. Value of Systematic Mediastinal Lymph Node Dissection During Pulmonary Metastasectomy. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001;72:225-229.
25. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Nodal Involvement at the Time of Pulmonary Metastasectomy: Experiences in 245 Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;81(2):448-454.
26. Suwatanapongched T, Gierada DS. CT of thoracic lymph nodes. Part I: anatomy and drainage. *Br J Radiol*. 2006;79(947):922-928.
27. Kuhlmann CA, Krause H. Präoperative Beurteilung des Patienten. In: Klöss T, ed. *Anästhesie*. München: Urban und Fischer Verlag; 2004.
28. ASA Physical Status Classification System. 2011; <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>.
29. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Pulmonary Metastasectomy in Patients with Soft Tissue Sarcomas: Experiences in 50 Patients. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2006;54(7):489-492.
30. Kimura H, Suzuki M, Ando S, et al. Pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004;31(9):1319-1323.
31. van Geel AN, van Coevorden F, Blankensteijn JD, et al. Surgical treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas: a retrospective study in The Netherlands. *Journal of Surgical Oncology*. 1994;56:172-177.
32. Giuliano K, Sachs T, Montgomery E, et al. Survival Following Lung Metastasectomy in Soft Tissue Sarcomas. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(2):150-158.
33. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(1):319-330 e311.
34. Jablons D, Steinberg SM, Roth J, Pittaluga S, Rosenberg SA, Pass HI. Metastasectomy for soft tissue sarcoma. Further evidence for efficacy and prognostic indicators. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;97(5):695-705.
35. Verazin GT, Warneke JA, Driscoll DL, Karakousis C, Petrelli NJ, Takita H. Resection of lung metastases from soft-tissue sarcomas. A multivariate analysis. *Archives of Surgery*. 1992;127(12):1407-1411.
36. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al. Surgical Treatment of Lung Metastases. *Cancer*. 1996;77(4):675-682.

37. Smith R, Pak Y, Kraybill W, Kane JM. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2009;35(4):356-361.
38. Sardenberg RAdS, Figueiredo LPd, Haddad FJ, Gross JL, Younes RN. Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas. *Clinics*. 2010;65(9):871-876.
39. Choong PFM, Pritchard DJ, Rock MG, Sim FH, Frassica FJ. Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factors in 214 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1995;66(6):561-568.
40. Predina JD, Puc MM, Bergey MR, et al. Improved Survival after Pulmonary Metastasectomy for Soft Tissue Sarcoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6:913-919.
41. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatis G. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007;31(2):167-172.
42. Meimarakis G, Angele MK, Schneider C, et al. Impact of systematic lymph node dissection in the resection of pulmonary metastases of solid extrapulmonary tumours. *Zentralbl Chir*. 2010;135(6):556-563.
43. Kanemitsu Y KT, Hirai T, Yasui K. . Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2004;91:112-120.
44. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:732-739.
45. Shiono S IG, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, Tsuta K, Kim YH, Nishiwaki Y, Kodama T, Iwasaki M, Ochiai A. Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1040-1045.
46. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006;41(1):194-199.
47. Rehders A, Hosch SB, Scheunemann P, Stoecklein NH, Knoefel WT, Peiper M. Benefit of Surgical Treatment of Lung Metastasis in Soft Tissue Sarcoma. *Archives of Surgery*. 2007;142:70-75.
48. Castagnetti M, Delarue A, Gentet JC. Optimizing the surgical management of lung nodules in children with osteosarcoma: Thoracoscopy for biopsies, thoracotomy for resections. *Surgical Endoscopy*. 2004;18(11):1668-1671.
49. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, et al. Efficacy of pulmonary metastasectomy for recurrent soft tissue sarcoma. *Journal of Surgical Oncology*. 1991;47:1-4.
50. Groeger AM, Kandioler D, Mueller MR, End A, Eckersberger F, Wolner E. Survival after surgical treatment of recurrent pulmonary metastases. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 1997;12:703-705.
51. Kandioler D, Krömer E, Tüchtler H, et al. Long-Term Results After Repeated Surgical Removal of pulmonary metastasis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998;65:909-912.
52. Blackmon SH, Shah N, Roth JA, et al. Resection of Pulmonary and Extrapulmonary Sarcomatous Metastases Is Associated With Long-Term Survival. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88(3):877-885.
53. Kayton ML, Huvos AG, Casher J, et al. Computed tomographic scan of the

- chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006;41(1):200-206.
54. Ludwig C, Cerinza J, Passlick B, Stoelben E. Comparison of the number of pre-, intra- and postoperative lung metastases. *Eur J Cardiothor Surg*. 2008;33(3):470-472.
  55. Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, Baas P, Hart AA, Rutgers EJ. Outcome of Thoracoscopic Pulmonary Metastasectomy Evaluated by Confirmatory Thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:230-233.
  56. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al. Role of Video-Assisted Thoracic Surgery in the Treatment of Pulmonary Metastases: Results of a Prospective Trial. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996;62:213-217.
  57. Gossot D, Radu C, Girard P, et al. Resection of Pulmonary Metastases From Sarcoma: Can Some Patients Benefit From a Less Invasive Approach? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(1):238-243.